

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

AN 1993:147461 HCAPLUS

DN 118:147461

TI N-Phenylsulfonylindole derivatives

IN Hibino, Satoshi; Tanaka, Makoto; Taguchi, Minoru; Ota, Tomoki

PA Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 5 pp.

CODEN: JKXXAF

PI JP 04273857 A2 920930 Heisei

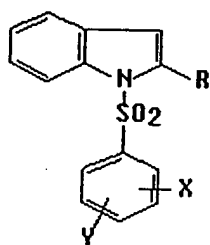
AI JP 91-115699 910226

DT ***Patent***

LA Japanese

OS MARPAT 118:147461

GI



AB Title derivs. I (R = H, lower alkenyl, formyl, lower alkoxy carbonyl; X = H, lower alkyl, halo, lower alkoxy, NO₂, lower alkoxy carbonyl; Y = H, halo; X, Y, and the benzene ring may form a naphthalene ring) and their salts, useful for angiotensin II antagonists, are prepd.

Thus, treating 0.50 g 2-methoxycarbonylindole with benzenesulfonyl chloride in DMF in the presence of NaH with ice cooling gave 0.64 g 1-benzenesulfonyl-2-methoxycarbonylindole.

IT ***60376-48-9P***, 1-Benzenesulfonyl-2-methoxycarbonylindole
 146384-41-0P, 1-(4-Nitrobenzenesulfonyl)-2-methoxycarbonylindole
 146384-42-1P, 1-(3-Nitrobenzenesulfonyl)-2-methoxycarbonylindole
 146384-43-2P, 1-(4-Bromobenzenesulfonyl)-2-methoxycarbonylindole
 146384-44-3P, 1-(1-Naphthalenesulfonyl)-2-methoxycarbonylindole
 146384-45-4P, 1-(2-Naphthalenesulfonyl)-2-methoxycarbonylindole

RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
 (prepn. of, for angiotensin II antagonists)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-273857

(43) 公開日 平成4年(1992)9月30日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/08		7329-4C		
A 6 1 K 31/40	A B U	7475-4C		
C 0 7 D 209/12		7329-4C		
209/42		7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平3-115699	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成3年(1991)2月26日	(72) 発明者	日比野 惺 広島県福山市東村町字三蔵985 福山大学 薬学部内
		(72) 発明者	田中 誠 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(72) 発明者	田口 稔 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 北川 富造
		最終頁に続く	

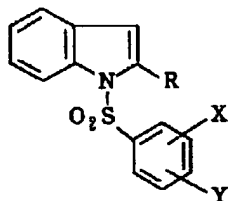
(54) 【発明の名称】 N-置換フェニルスルホニルインドール誘導体

(57) 【要約】

して有用である。

【目的】 アンジオテンシン I I 拮抗作用を有するN-置換フェニルスルホニルインドール誘導体を提供すること。

【構成】 式、

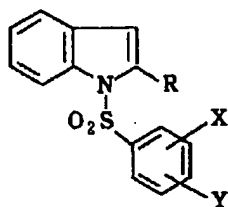


(式中、Rは水素原子、低級アルケニル基、ホルミル基または低級アルコキシカルボニル基を示し、Xは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ニトロ基または低級アルコキシカルボニル基を示し、Yは水素原子またはハロゲン原子を示すか、またはXとYは結合するベンゼン環とともにナフチル基を形成する。) で表わされるN-置換フェニルスルホニルインドール誘導体およびその塩である。本発明化合物はアンジオテンシン I I 拮抗作用を有し、高血圧症の治療剤と

【特許請求の範囲】

【請求項1】

【化1】



(化1中、Rは水素原子、低級アルケニル基、ホルミル基または低級アルコキシカルボニル基を示し、Xは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ニトロ基または低級アルコキシカルボニル基を示し、Yは水素原子またはハロゲン原子を示すか、またはXとYは結合するベンゼン環とともにナフチル基を形成する。) で表わされるN-置換フェニルスルホニルインドール誘導体およびその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗作用を有するインドール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、アンジオテンシンⅠⅠ（以下、AⅠⅠと略することがある。）の拮抗作用を有するものとしてはペプチドタイプのものが研究されてきたが、近年になってノンペプチドタイプのものが報告されている（特開昭56-71074号、同63-23868号公報、欧州特許出願公開324、377号など）。一方、インドール誘導体は種々の生理活性が知られているが、N-置換フェニルスルホニルインドール誘導体にAⅠⅠ拮抗作用を有するという報告はない。

【0003】

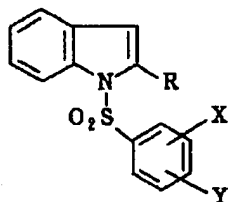
【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗作用を有するN-置換フェニルスルホニルインドール誘導体を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、鋭意研究を進めた結果、ある特定のインドール誘導体が前記目的を達成できることを見だし、本発明を完成した。

【0005】 すなわち、本発明は、

【化2】



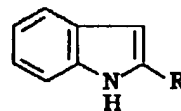
(化2中、Rは水素原子、低級アルケニル基、ホルミル基または低級アルコキシカルボニル基を示し、Xは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ

基、ニトロ基または低級アルコキシカルボニル基を示し、Yは水素原子またはハロゲン原子を示すか、またはXとYは結合するベンゼン環とともにナフチル基を形成する。) で表わされるN-置換フェニルスルホニルインドール誘導体およびその塩である。

【0006】 本発明において、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。低級アルキル基とは炭素原子1~5個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、3-ベンチル基などである。低級アルケニル基とは炭素原子数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基であり、たとえばビニル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、1-ペンテニル基などである。低級アルコキシ基とは炭素原子数1~5個の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基であり、たとえばメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、ブチルオキシ基、3-ベンチルオキシ基などである。低級アルコキシカルボニル基とは炭素原子数2~6個のアルコキシカルボニル基であり、たとえばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ブチルオキシカルボニル基などである。本発明の化合物のうち、好ましい化合物はRがホルミル基の化合物である。

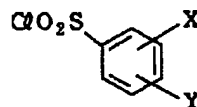
【0007】 本発明の化合物は、たとえば下記の方法により合成することができる。すなわち、

【化3】



(化3中、Rは前記と同意義である。) で表されるインドール誘導体を塩基存在下、

【化4】



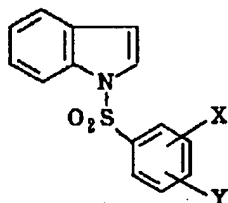
(化4中、XおよびYは前記と同意義である。) で表されるスルホニルクロライド化合物と反応させることにより、化2の本発明化合物を製造することができる。

【0008】 本反応において、塩基とは水素化ナトリウムなどの金属水素化物やn-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどの有機金属化合物である。溶媒としてはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性溶媒を用いることができる。また、反応温度は、-40℃~室温であり、反応時間は10分~10時間である。

【0009】 また、化2の本発明化合物は Journal of Organic Chemistry, 第4

7巻(5号), 第757頁(1982年)に記載の方法によっても合成される。すなわち、前述の方法によりインドールと前記化4のスルホンクロライドを反応させて

【化4】



(化5中、XおよびYは前記と同意義である。)の本発明化合物(化2においてRが水素原子である化合物)を得る。

【0010】次いで、これを塩基存在下、低温で式R'-Z(式中、R'は水素原子を除き前記Rと同意義であり、Zは低級アルコキシ基、ジアルキルアミノ基またはハロゲン原子である。)で表される化合物と反応させることにより、本発明化合物(化2においてRが水素原子以外の化合物)を得ることができる。すなわち、R'-Zで表される化合物として蟻酸メチル、蟻酸エチルなどの蟻酸エステルやジメチルホルムアミドなどの蟻酸アミドを用いると化2でRがホルミル基の化合物が得られ、クロロ蟻酸メチルなどのハロゲン蟻酸エステルを用いると化2でRがアルコキシカルボニル基の化合物が得られる。本反応で塩基とは、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどの有機金属化合物である。溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒を用いることができる。また、化2でRが低級アルケニル基の化合物は、化2でRがホルミル基の化合物と相当するアルキリデントリフェニルホスホランとをウィッティヒ反応させることにより得ることもできる。

【0011】

【実施例】次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例

1-ベンゼンスルホンル-2-メトキシカルボニルインドールの製造60%水素化ナトリウム0.13g(1.1当量)をヘキサンで洗浄後ジメチルホルムアミド5mlを加え、氷冷下2-メトキシカルボニルインドール0.50g(2.9ミリモル)のジメチルホルムアミド2ml溶液を滴下した。同温度下20分間攪拌後、ベンゼンスルホンルクロライド0.51g(1当量)のジメチルホルムアミド3ml溶液を滴下し、同温度下2時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、粗結晶をクロロホルム、ヘキサン混合溶媒より再結晶し、目的物0.64gを得た。m. p. 128~129℃

【0012】以下の化合物を同様にして製造した。1-(4-ニトロベンゼンスルホンル)-2-メトキシカルボニルインドール

m. p. 140~141℃

1-(3-ニトロベンゼンスルホンル)-2-メトキシカルボニルインドール

m. p. 139~140℃

【0013】1-(4-ブロモベンゼンスルホンル)-2-メトキシカルボニルインドール

10 m. p. 84~86℃

1-(1-ナフタレンスルホンル)-2-メトキシカルボニルインドール

m. p. 142~144℃

【0014】1-(2-ナフタレンスルホンル)-2-メトキシカルボニルインドール

m. p. 69~71℃

1-(4-ニトロベンゼンスルホンル)-2-ホルミルインドール

NMR(CDCl₃) δ(ppm);

20 7.25-7.70(4H, m), 7.95-8.05(2H, m), 8.18-8.30(3H, m), 10.39(1H, s)

【0015】1-(3-ニトロベンゼンスルホンル)-2-ホルミルインドール

NMR(CDCl₃) δ(ppm)

7.32-7.42(1H, bt, J=7Hz), 7.50-7.75(4H, m), 8.08-8.43(3H, m), 8.65-8.72(1H, m), 10.39(1H, s)

30 1-(4-フルオロベンゼンスルホンル)-2-ホルミルインドール

m. p. 95~96℃

【0016】1-(4-クロロベンゼンスルホンル)-2-ホルミルインドール

m. p. 127~128℃

1-(4-ブロモベンゼンスルホンル)-2-ホルミルインドール

NMR(CDCl₃) δ(ppm)

40 7.33(1H, bt, J=8Hz), 7.47-7.72(7H, m), 8.21(1H, bd, J=8Hz), 10.46(1H, s)

【0017】1-(1-ナフタレンスルホンル)-2-ホルミルインドール

m. p. 148~149℃

1-(2-ナフタレンスルホンル)-2-ホルミルインドール

m. p. 115~116℃

【0018】1-[4-(2-メトキシカルボニルフェニル)フェニルスルホンル]-2-ホルミルインドール

50 m. p. 148~150℃

1- (4-メチルフェニルスルホニル) -2-ホルミル
インドール

m. p. 128~129℃

【0019】 1- (4-メトキシフェニルスルホニル)
-2-ホルミルインドール

m. p. 129~130℃

N- (4-フルオロフェニルスルホニル) インドール

m. p. 128~130℃

【0020】 N- (4-クロロフェニルスルホニル) イ
ンドール

m. p. 98~100℃

N- (2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) インドール

m. p. 107~108℃

【0021】 N- (4-メチルフェニルスルホニル) イ
ンドール

m. p. 77~78℃

N- (4-メトキシフェニルスルホニル) インドール

m. p. 112~114℃

【0022】 N- (ベンゼンスルホニル) -2- (1-
プロペニル) インドール

m. p. 57~59℃

N- (ベンゼンスルホニル) -2- (1-ブテニル) イ
ンドール

m. p. 77~81℃

【0023】 N- (ベンゼンスルホニル) -2- (1-
ペンテニル) インドール

m. p. 53~58℃

N- (4-クロロフェニルスルホニル) -2- (1-ブ
テニル) インドール

m. p. 55~56℃

N- (4-クロロフェニルスルホニル) -2- (1-ペ
ンテニル) インドール

m. p. 102~104℃

【0024】

【発明の効果】 本発明の化合物は優れたアンジオテンシ
ンII受容体拮抗作用を有するので、血圧降下剤として
高血圧症の治療に有用である。

【0025】 試験例 (アンジオテンシンII受容体結合
反応の測定) 受容体標品としてラット副腎粗膜標品を使用した。ウイスター系雄性ラット (体重250~300
g) を断頭した後副腎を摘出し、脂肪組織を取り除いた
後20倍量の50mMトリス塩酸緩衝液 (pH7. 5)
でホモジナイズした。この懸濁液を1, 000×gで5
分間遠心し、上清をさらに48, 000×gで10分間
超遠心した。沈渣は再度懸濁、超遠心を行うことにより
洗浄し、最終的に得られた沈渣はタンパク質濃度が0.
4~0. 6mg/mlとなるように50mMトリス塩酸
緩衝液 (pH7. 5) に懸濁した。

【0026】 受容体結合反応は、Wongら [J. Ph 50

armacol. Exp. Ther., 第247巻, 第
1頁 (1988年)] の方法に従った。受容体標品
1. 0mlに3nM [³H] アンジオテンシンII (6
7. 6Ci/milimol, アマシャム社)、5mM塩化マ
グネシウム、0. 25%ウシ血清アルブミンおよびジメ
チルスルホキシドに溶解させた検体10μlを添加し2
6℃、60分間反応させた。反応終了後ガラスフィルタ
ー (GF/B、ワットマン社) で急速濾過し、フィルタ
ーを50mMトリス塩酸緩衝液 (pH7. 5) 3ml
10で3回洗浄した。フィルター上の放射活性を10mlの
シンチレーター (Aquas 12、NEN社) とともに
液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的
結合は2μMアンジオテンシンII存在下で得られるカ
ウントとし、これを差し引くことにより特異的結合を求
めた。

【0027】 データは検体存在下で得られる特異的結合
のカウントよりコントロールに対する割合を求め、これ
より各検体の阻害率を計算した。検体の濃度と阻害率を
プロットし、Vax/VMSコンピューターシステムで
RS1プログラムを用いた非線形最小自乗法によるカー
ブフィッティング (Marquardt-Revenb
erg法) から50%阻害濃度を求め、表1に示した。

【0028】

【表1】

化合物	A II受容体結合 50%阻害濃度 (μM)
A	3. 94
B	7. 59
C	5. 88
D	8. 38
E	18. 6
F	19. 1
G	7. 4
H	10. 2
I	20. 5
J	22. 2

【0029】 (注)

A; 1- (4-メチルフェニルスルホニル) -2-ホル
ミルインドール

B; 1- (4-クロロベンゼンスルホニル) -2-ホル
ミルインドール

C; 1- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -2-ホル
ミルインドール

D; 1- (4-メトキシフェニルスルホニル) -2-ホル
ミルインドール

E; 1- (4-ニトロベンゼンスルホニル) -2-ホル
ミルインドール

F; 1- (3-ニトロベンゼンスルホニル) -2-ホル
ミルインドール

G; 1- (4-プロモベンゼンスルホニル) -2-ホル
ミルインドール

H; 1- (1-ナフタレンスルホニル) -2-メトキシ

7

8

カルボニルインドール

I ; 1 - (2-ナフタレンスルホニル) - 2-メトキシ

カルボニルインドール

J ; 1 - [4 - (2-メトキシカルボニルフェニル) フ

ェニルスルホニル] - 2-ホルミルインドール

フロントページの続き

(72)発明者 太田 知己

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製

薬株式会社内